

**This Page Is Inserted by IFW Operations  
and is not a part of the Official Record**

## **BEST AVAILABLE IMAGES**

**Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.**

**Defects in the images may include (but are not limited to):**

- **BLACK BORDERS**
- **TEXT CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES**
- **FADED TEXT**
- **ILLEGIBLE TEXT**
- **SKEWED/SLANTED IMAGES**
- **COLORED PHOTOS**
- **BLACK OR VERY BLACK AND WHITE DARK PHOTOS**
- **GRAY SCALE DOCUMENTS**

**IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.**

**As rescanning documents *will not* correct images,  
please do not report the images to the  
Image Problem Mailbox.**

**THIS PAGE BLANK (USPTO)**

①9 RÉPUBLIQUE FRANÇAISE  
INSTITUT NATIONAL  
DE LA PROPRIÉTÉ INDUSTRIELLE  
PARIS

①1 N° de publication :  
(à n'utiliser que pour les  
commandes de reproduction)

2 701 261

②1 N° d'enregistrement national :

93 01251

⑤1 Int Cl<sup>5</sup> : C 07 D 407/12, A 61 K 31/35(C 07 D 407/12, 309:10,  
311:30)

⑫

## DEMANDE DE BREVET D'INVENTION

A1

②2 Date de dépôt : 05.02.93.

③0 Priorité :

④3 Date de la mise à disposition du public de la  
demande : 12.08.94 Bulletin 94/32.

⑤6 Liste des documents cités dans le rapport de  
recherche préliminaire : *Se reporter à la fin du  
présent fascicule.*

⑥0 Références à d'autres documents nationaux  
apparentés :

⑦1 Demandeur(s) : ADIR ET COMPAGNIE — FR.

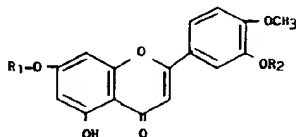
⑦2 Inventeur(s) : Boutin Jean, Serkiz Bernard, Volland  
Jean-Paul, Rolland Yves et Wierzbicki Michel.

⑦3 Titulaire(s) :

⑦4 Mandataire :

⑤4 Nouveaux composés glucuronides de la diosmétine, leur procédé de préparation et les compositions pharmaceutiques les renfermant.

⑤7 Les composés glucuronidés de la diosmétine de formule:



dans laquelle R<sub>1</sub> et R<sub>2</sub> sont tels que définis dans la description.

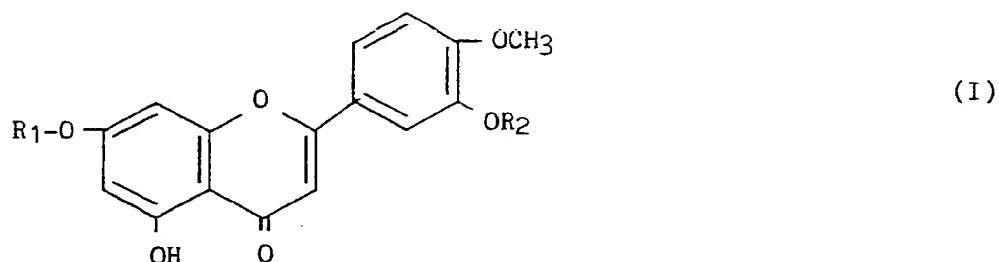
Ces nouveaux composés et leurs sels physiologiquement tolérables sont utilisables en thérapeutique.

FR 2 701 261 - A1



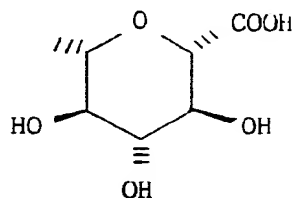
La présente invention a pour objet de nouveaux composés glucuronidés de la diosmétine, leur procédé de préparation et les compositions pharmaceutiques les renfermant.

Elle concerne particulièrement les composés de formule I :



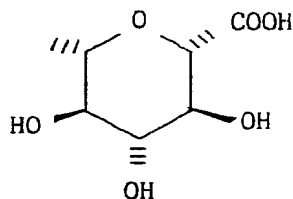
dans laquelle :

- R<sub>1</sub> représente un atome d'hydrogène et simultanément R<sub>2</sub> représente le radical de formule :



10 ou

- R<sub>1</sub> et R<sub>2</sub> représentent chacun simultanément le radical de formule :



L'état antérieur de la technique est illustré par les flavonoïdes de type diosmine et diosmétine.

15 Il est déjà connu que les flavonoïdes et certains de leurs dérivés produits d'hémisynthèse possèdent des activités physiologiques et

thérapeutiques importantes : en particulier, ils réduisent la fragilité et/ou la perméabilité capillaire et ont une action anti-inflammatoire. (Burger's Medicinal Chemistry, 4th Ed., Part III, p. 1258-1259 Manfred Wolff ed., J. Wiley, N.Y, et brevet US n° 3.810.896).

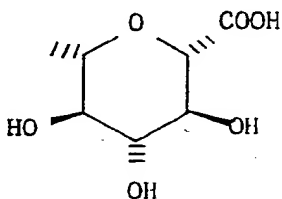
5 Les composés de la présente invention, outre le fait qu'ils ont une structure chimique nouvelle possèdent des propriétés pharmacologiques et thérapeutiques intéressantes notamment comme inhibiteur de peroxydation lipidique.

De plus, les composés de l'invention sont très solubles dans l'eau, ce qui  
10 les différencie par exemple de la diosmine et de la diosmétine qui sont, chacune, insolubles à des concentrations inférieures à  $10^{-5}$  M.

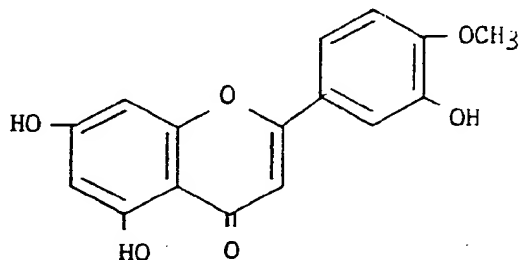
Cette propriété peut être, entre autres, avantageusement utilisée pour des formes pharmaceutiques appropriées.

La présente invention a également pour objet le procédé de préparation des  
15 composés de formule I, caractérisé en ce que :

A/ Dans le cas où  $R_1$  représente hydrogène et simultanément  $R_2$  représente :

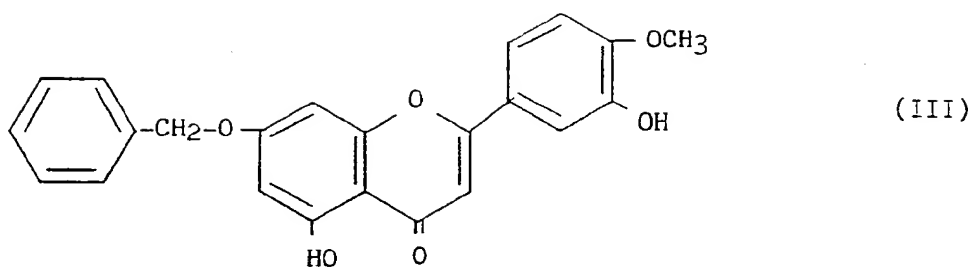


l'on transforme le composé de formule II :

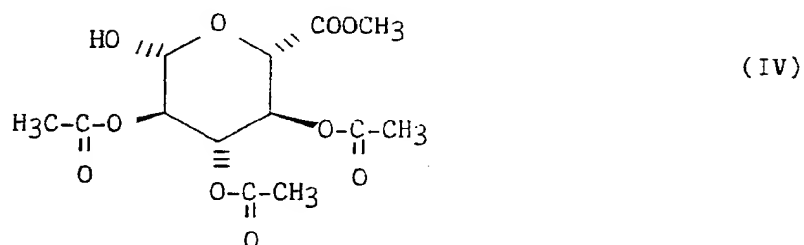


(II)

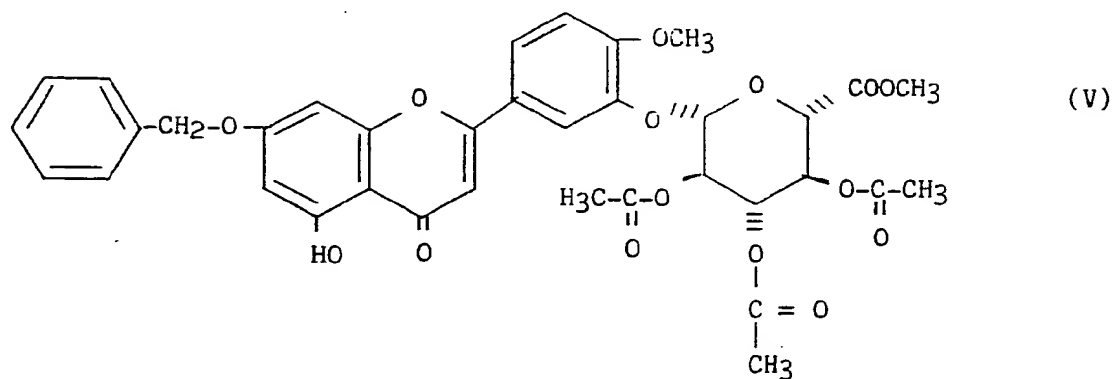
20 en son composé benzylé de formule III :



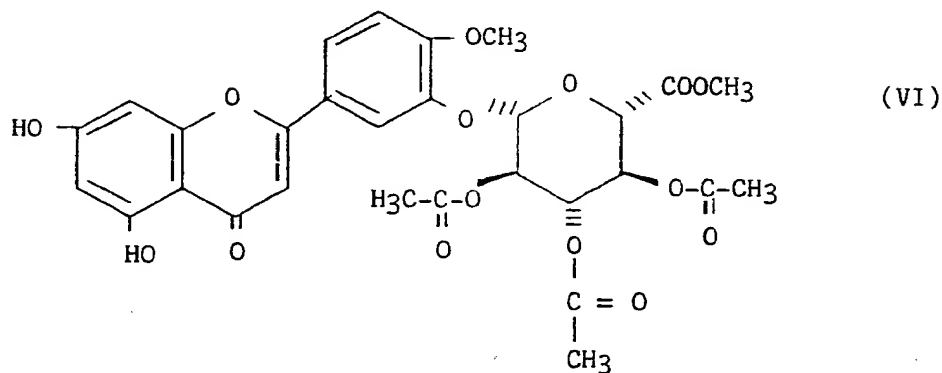
que l'on fait réagir avec le composé de formule IV :



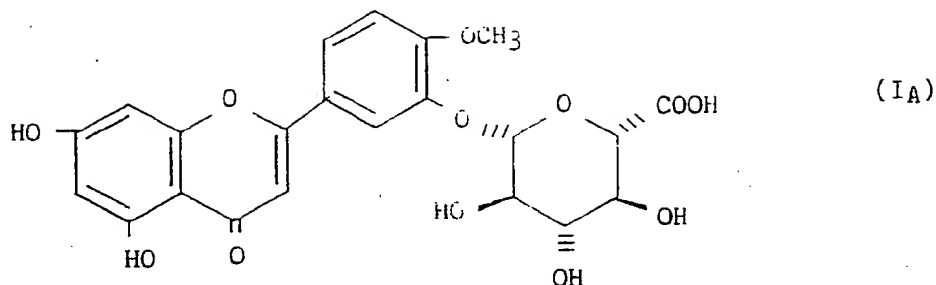
pour obtenir le composé de formule V :



qui est alors hydrogéné en composé de formule VI :

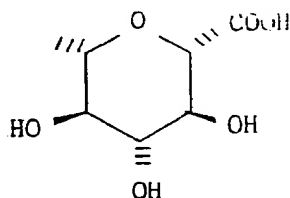


lequel est traité ensuite par NaOH et H<sub>2</sub>O puis CH<sub>3</sub>COOH pour donner le composé de formule I<sub>A</sub> :



et

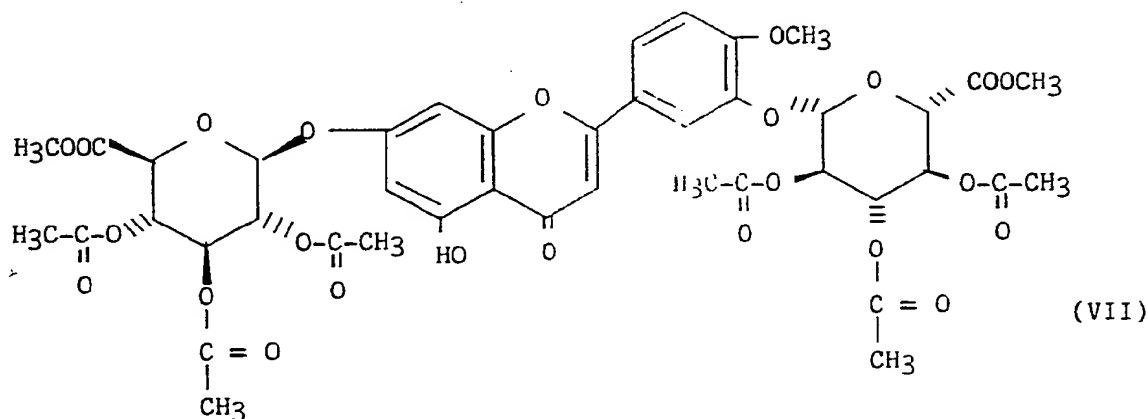
B/ dans le cas où R<sub>1</sub> et R<sub>2</sub> représentent chacun simultanément le radical :



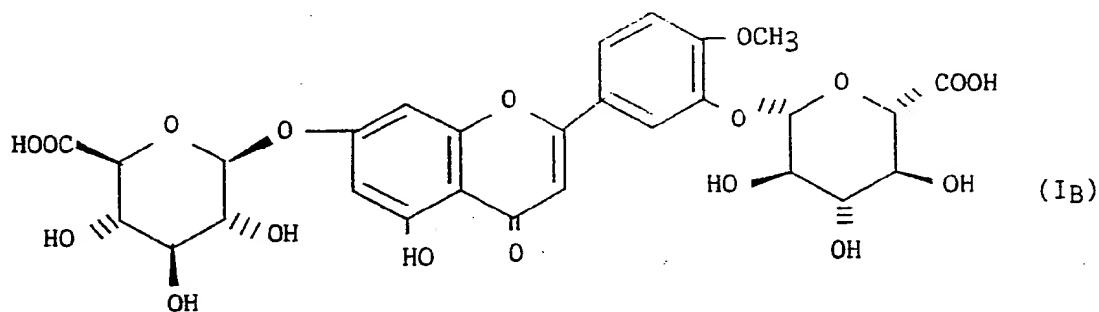
5

l'on fait réagir le composé de formule II

avec le composé de formule IV pour obtenir le composé de formule VII :



que l'on traite ensuite par NaOH et H<sub>2</sub>O puis CH<sub>3</sub>COOH pour donner le composé de formule IB :



(Les composés Ia et IB forment l'ensemble des composés de formule I).

Les composés de formule I peuvent être transformés en sels de métaux alcalins et alcalino terreux -tel que par exemple les sels de sodium, lithium ou calcium- sels qui font, à ce titre, partie de la présente invention.

- 5 Les composés I et leurs sels peuvent être purifiés par des méthodes physiques ou chimiques classiques.

- 10 Les composés de formule I et leurs sels physiologiquement tolérables possèdent des propriétés pharmacologiques et thérapeutiques intéressantes, notamment comme inhibiteurs de peroxydation des lipides, ce qui permet de les utiliser en thérapeutique dans le traitement des affections vasculaires telles que l'insuffisance veineuse chronique, l'oedème des membres inférieurs, la maladie hémorroïdaire et le vieillissement artériel.

- 15 La présente invention a également pour objet les compositions pharmaceutiques contenant comme principe actif un composé de formule I ou un de ses sels physiologiquement tolérable, mélangé ou associé à un excipient pharmaceutique approprié.

Les compositions pharmaceutiques ainsi obtenues se présentent généralement sous forme dosée et peuvent contenir de 100 à 1000 mg de principe actif.

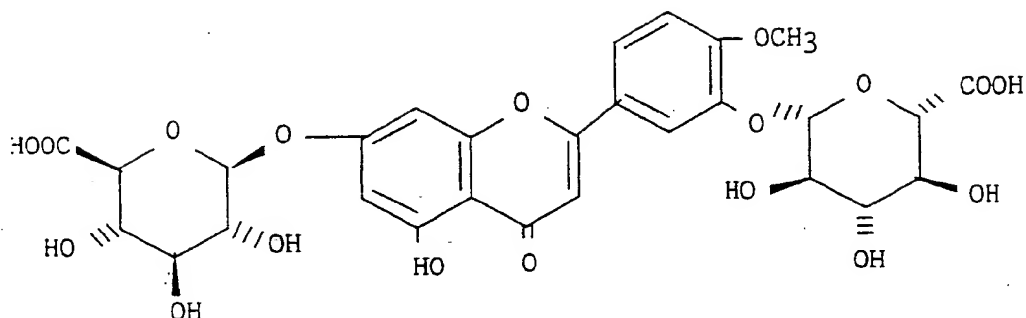
- 20 Elles peuvent revêtir la forme de comprimés, dragées, gélules, suppositoires, solutions injectables ou buvables et être administrées par voie orale, rectale, intraveineuse ou parentérale.

La posologie varie selon l'âge et le poids du patient, la voie d'administration, la nature de la maladie et les traitements associés.

- 25 Elle s'échelonne de 100 à 1000 mg de 1 à 4 fois par jour.

Les exemples suivants illustrent la présente invention.



Exemple 1 : 3'7-diglucurono diosmétine

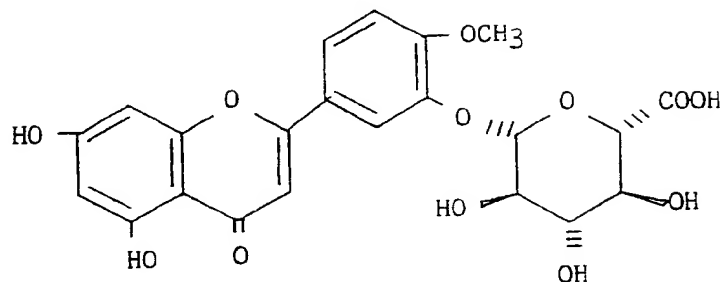
1) Le couplage est réalisé suivant la technique décrite par G.T. Badman et coll., J. Organomet. Chem. 338, (1-2), 117-121 (1990).

5 300. mg (0,001 mole) de diosmétine sont agités pendant 24 heures avec 330 mg (0,003 mole) de diéthylazodicarboxylate et 1 g (0,003 mole) de tri-o-acétyl glucuronate de méthyle dans 25 ml de tétrahydrofurane, à température ambiante, sous atmosphère d'azote. Après quoi, le solvant est éliminé sous pression réduite et le résidu est filtré sur 20 g de silice, en éluant avec un mélange de cyclohexane et acétate d'éthyle (1/1).

2) L'hydrolyse est réalisée selon la technique décrite par Cheuk K. Lau et coll., J. Med Chem. 35, n° 7, 1299-1318, (1992).

15 L'huile brute obtenue ci-dessus est additionnée à un mélange de 16 ml de soude N et de 25 ml de méthanol. Le tout est agité à température ambiante pendant environ 2 heures. Le mélange est ensuite acidifié jusqu'à pH < 4 avec une solution N d'HCl et le tout est extrait à l'acétate d'éthyle. Le résidu obtenu après distillation du solvant est chromatographié sur silice en éluant avec un mélange acétate d'éthyle/acide acétique, progressivement enrichi en acide acétique (de 2 à 10 %). On obtient ainsi après évaporation du solvant des fractions pures soit 248 mg du composé diglucuronidé attendu (Rendement : 38 %).

20 RMN (CDCl<sub>3</sub>) : 4,95 ppm (d.1H) ; 5,10 ppm (d.1H) ; 6,39 ppm (S.1H) ; 7,00 ppm (S. 1H) ; 7,14 ppm (S.1H) ; 7,18 ppm (d.1H) ; 7,81 ppm (d.1H) ; 8,04 ppm (S.1H).

Exemple 2 : 3'-monoglucurono diosmétine1) Protection :

Préparation de la O-7 benzyldiosmétine : 3g (0,01 mole) de diosmétine sont additionnés à 1,4 g (0,01 mole) d'hydrogènocarbonate de potassium dans 20 ml de diméthylformamide à 80 °C. Après quelques minutes, on ajoute goutte à goutte au mélange 1,88 g (0,011 mole) de bromure de benzyle dans 5 ml de diméthylformamide. On agite le tout pendant 2 heures à 80 °C. Après distillation du solvant sous pression réduite, le résidu est chromatographié sur silice en éluant avec un mélange dichlorométhane/méthanol enrichi en méthanol (de 2 à 20 %). On récupère ainsi 2,9 g de O-7 benzyldiosmétine, PF : 217-218 °C (éthanol) (Rendement : 74 %).

2) Couplage :

Il est réalisé comme décrit dans l'exemple 1 mais en divisant par 2 les quantités de réactifs précédemment utilisées. Ainsi 390 mg de O-7 benzyldiosmétine conduisent à 480 mg d'une huile brute qui est soumise à la débenzylation.

3) Déprotection :

L'huile brute obtenue après évaporation du solvant est dissoute dans 50 ml d'acétate d'éthyle et soumise à une débenzylation catalytique par 100 mg de Palladium sur charbon à 5 % sous une pression d'hydrogène de 5500 hPa. L'huile résultant de cette hydrogénation est ensuite soumise à l'hydrolyse.

4) Hydrolyse :

Elle est réalisée comme dans l'exemple 1 mais en divisant par 2 les quantités de réactifs ayant servi à la synthèse du composé diglucuronidé.

On obtient ainsi 133 mg du composé monoglucuronidé de diosmétine attendu.

RMN (CDCl<sub>3</sub>) : 5,25 ppm (d.1H) ; 6,22 ppm (S.1H) ; 6,53 ppm (S.1H) ; 6,90 ppm (S.1H) ; 7,18 ppm (d.1H) ; 7,69 ppm (d.1H) ; 7,74 ppm (d.d.1H)

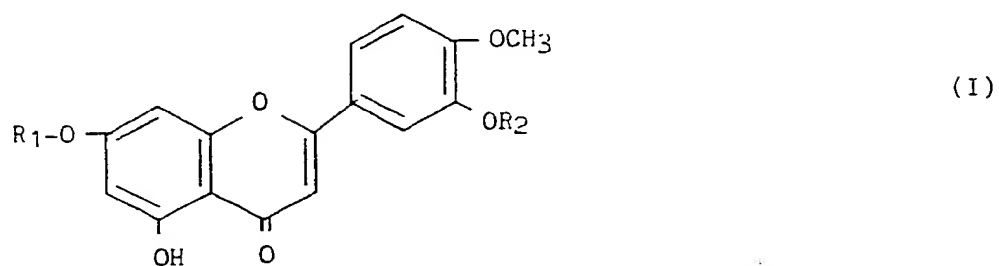
Exemple 3 : Etude pharmacologique

5 In vitro, à des concentrations de 10<sup>-4</sup> à 10<sup>-6</sup> M, les composés de la présente invention inhibent la peroxydation des lipides induite par le complexe Fer/acide nitriloacétique sur des hépatocytes de rats isolés, selon la technique décrite par Boutin J.A, Kass B. et Moldeus P., cf. Toxicology, 54, 129-137 (1989).

10 Les IC<sub>50</sub> (concentration de produit inhibant 50 % de la peroxydation des lipides) pour les dérivés monoglucuronidé et diglucuronidé de la diosmétine sont respectivement de (4,7±0,6).10<sup>-5</sup> M et (17,2±0,4).10<sup>-5</sup> M.

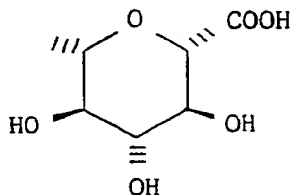
## REVENDEICATIONS

1- Les composés glucuronidés de la diosmétine de formule I :



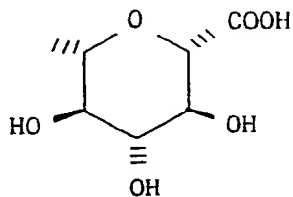
dans laquelle :

- 5 - R<sub>1</sub> représente un atome d'hydrogène et simultanément R<sub>2</sub> représente la radical de formule :



ou

- R<sub>1</sub> et R<sub>2</sub> représentent chacun simultanément le radical de formule :



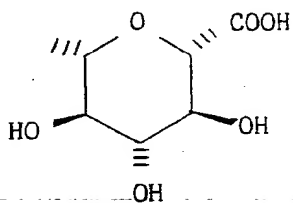
2- Les sels physiologiquement tolérables des composés de la revendication 1 avec des métaux appropriés.

3- La 3'-monoglucurono diosmétine.

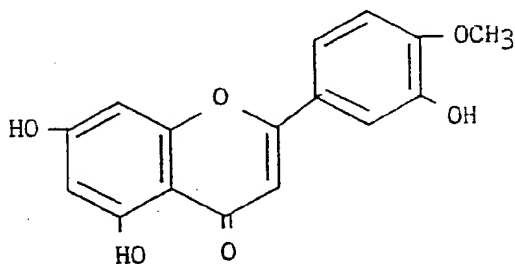
4- La 3',7-diglucurono diosmétine.

5- Le procédé de préparation des composés de la revendication 1 caractérisé en ce que :

A/ Dans le cas où R<sub>1</sub> représente hydrogène et simultanément R<sub>2</sub> représente :

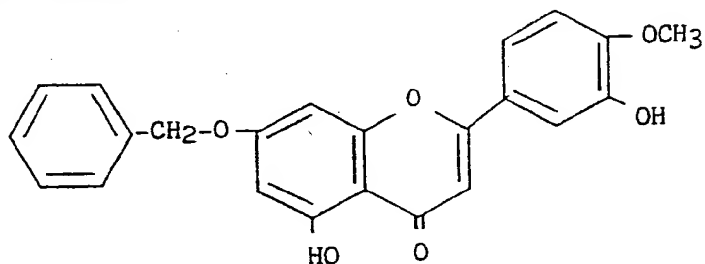


5 l'on transforme le composé de formule II :



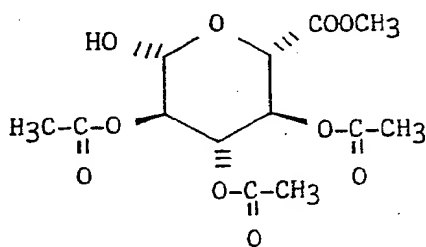
(II)

en son composé benzylé de formule III :



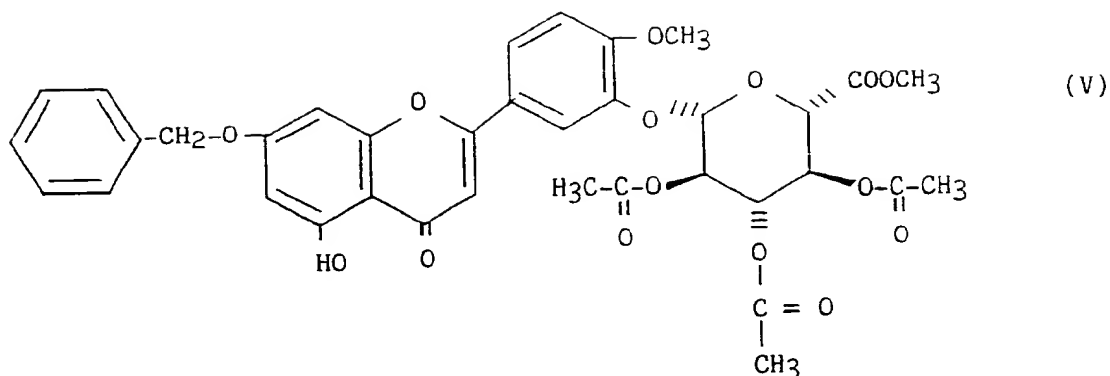
(III)

que l'on fait réagir avec le composé de formule IV :

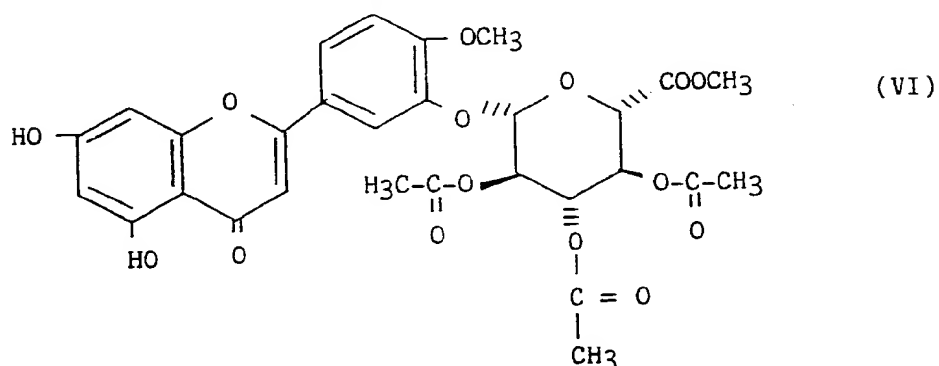


(IV)

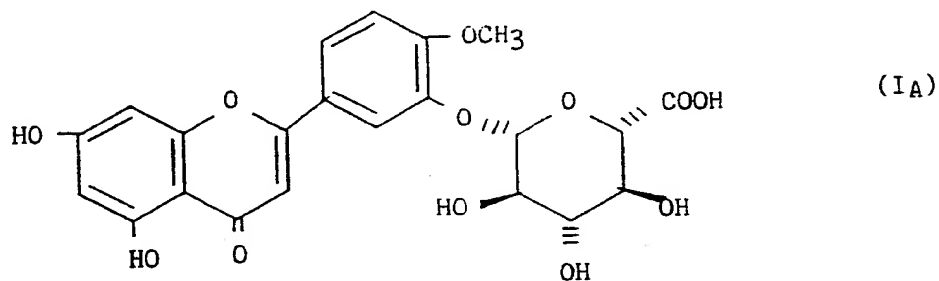
pour obtenir le composé de formule V :



qui est alors hydrogéné en composé de formule VI :

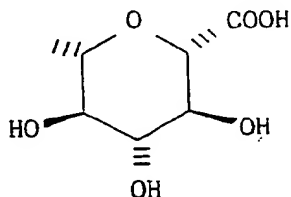


lequel est traité ensuite par NaOH et H<sub>2</sub>O puis CH<sub>3</sub>COOH pour donner le composé de formule IA :



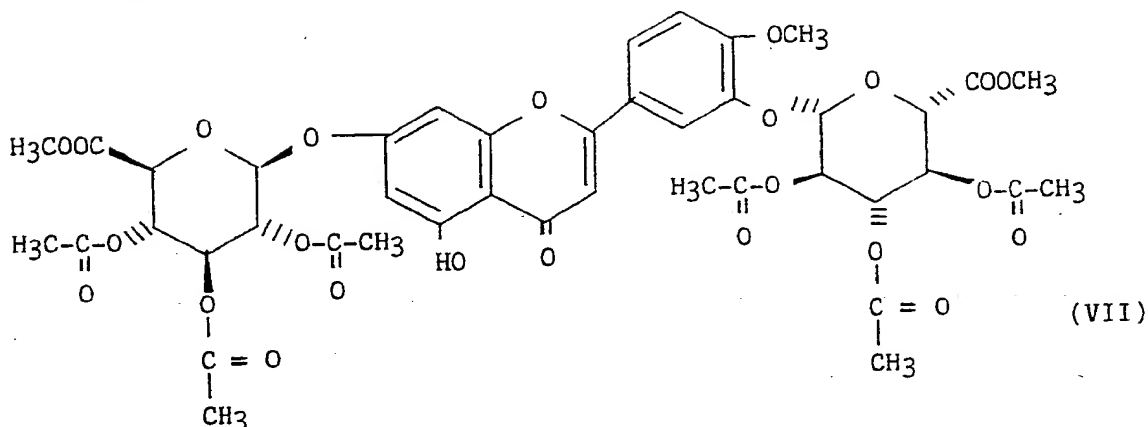
et

B/ dans le cas où R<sub>1</sub> et R<sub>2</sub> représentent chacun simultanément le radical :

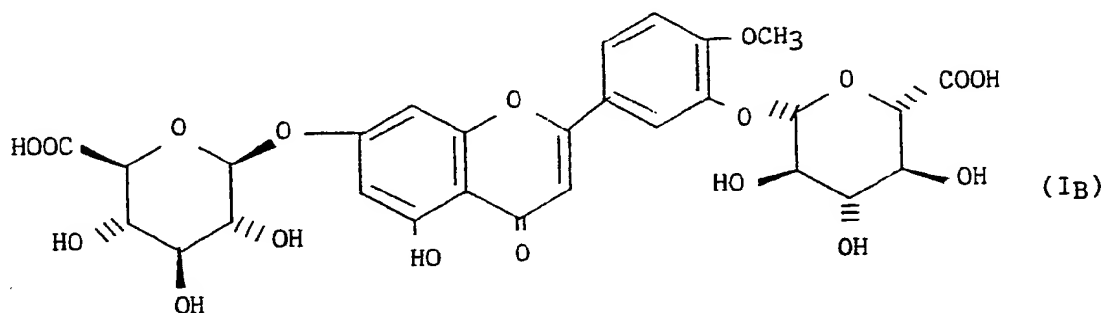


10 l'on fait réagir le composé de formule II

avec le composé de formule IV pour obtenir le composé de formule VII :



que l'on traite ensuite par NaOH et H<sub>2</sub>O puis CH<sub>3</sub>COOH pour donner le composé de formule IB :



(Les composés Ia et IB forment l'ensemble des composés de formule I).

6- Les compositions pharmaceutiques contenant comme principe actif au moins un composé selon l'une des revendications 1 à 4 avec un ou plusieurs excipients pharmaceutiques appropriés.

10 7- Les compositions pharmaceutiques selon la revendication 6 présentées sous une forme convenant pour le traitement des affections vasculaires.

INSTITUT NATIONAL  
de la  
PROPRIÉTÉ INDUSTRIELLE

**RAPPORT DE RECHERCHE PRÉLIMINAIRE**  
établi sur la base des dernières revendications  
déposées avant le commencement de la recherche

FA 481912  
FR 9301251

DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS		Revendications concernées de la demande examinée
Catégorie	Citation du document avec indication, en cas de besoin, des parties pertinentes	
A	CHEMICAL ABSTRACTS, vol. 117, no. 25, 21 Décembre 1992, Columbus, Ohio, US; abstract no. 245625, KUBO, M. ET AL 'Phenol compounds as lipid peroxide formation inhibitors for therapeutic use' page 89 ;colonne 1 ; * abrégé * & JP-A-04 187 631 (TSUMURA AND CO.) 6 Juillet 1992 ----	1,6,7
A	FR-M-6 967 (SCIENCE UNION ET CIE, SOCIÉTÉ FRANÇAISE DE RECHERCHE MÉDICALE) * le document en entier * ----	1,6,7
A	CHEMICAL AND PHARMACEUTICAL BULLETIN vol. 36, no. 2 , 1 Février 1988 , TOKYO, JP pages 654 - 661 NIKAIDO, T. ET AL 'Inhibition of adenosine 3',5'-cyclic monophosphate phosphodiesterase by flavonoids. II.' * page 655 - page 657; tableau 1 * -----	1-4
		DOMAINES TECHNIQUES RECHERCHES (Int.Cl.5)
		C07H A61K
Date d'achèvement de la recherche		Examineur
26 Octobre 1993		MORENO, C
CATÉGORIE DES DOCUMENTS CITES		
<p>X : particulièrement pertinent à lui seul Y : particulièrement pertinent en combinaison avec un autre document de la même catégorie A : pertinent à l'encontre d'au moins une revendication ou arrière-plan technologique général O : divulgation non-écrite P : document intercalaire</p> <p>T : théorie ou principe à la base de l'invention E : document de brevet bénéficiant d'une date antérieure à la date de dépôt et qui n'a été publié qu'à cette date de dépôt ou qu'à une date postérieure. D : cité dans la demande L : cité pour d'autres raisons ----- &amp; : membre de la même famille, document correspondant</p>		

2

EPO FORM 1503 03.92 (P04C13)